



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

Clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfomas no Hodgkin en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Stephanie Carolina EUGENIO ÑUFLO

ASESORES

Dr. Miguel Ángel VERA FLORES

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Eugenio S. Clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfomas no Hodgkin en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016. [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2017.

424



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANA

Siendo las 9:00 horas del día cuatro de abril del año dos mil diecisiete, en la Sala de Sesiones de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Luis Alberto Riva Gonzales (Presidente), David Díaz Leyva (Miembro) y Juan Carlos Zavala Gonzales (Miembro).

Se realizó la exposición de la tesis titulada "**CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016**", presentado por doña **Stephanie Carolina Eugenio Ñuflo**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana, habiendo obtenido el calificativo de *Distintivo* (19).

Dr. Luis Alberto Riva Gonzales
Presidente

Dr. David Díaz Leyva
Miembro

Dr. Juan Carlos Zavala Gonzales
Miembro



AGRADECIMIENTO

Al Dr. Julio Grados Doroteo, médico oncólogo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, quien con mucha dedicación y apoyo incondicional, brindó todas las facilidades logísticas y orientación en el desarrollo de la investigación.

Al Dr. Miguel Angel Vera Flores, asesor de esta investigación, por su paciencia, tiempo, preocupación y predisposición a aportar con sus conocimientos, la presentación óptima de esta investigación.

Al Equipo de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, por todo el conocimiento brindado y por el apoyo moral incondicional.

DEDICATORIA

A mi madre y a mis hermanos, símbolos de una verdadera familia, por la unión que nos caracteriza y porque a pesar de todos los problemas que podamos enfrentar, siempre seremos la fuerza que necesitamos el uno del otro.

A mi mejor amigo, Jesús, por su amistad invaluable e incondicional en los momentos más difíciles. Sin su apoyo, la realización de este trabajo no hubiera sido posible.

A todos aquellos que estuvieron apoyándome con sus palabras, fomentando perseverancia, resiliencia y energías hasta el último momento.

A aquellos que no estuvieron también, me enseñaron que soy más fuerte de lo que creía y que tengo personas maravillosas a mi alrededor que antes no veía.

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1	Introducción	9
1.2	Formulación de objetivos	12

CAPÍTULO II: MÉTODOS

2.1	Tipo de investigación	13
2.2	Diseño de la investigación	13
2.4	Población	13
2.4	<i>Criterios de inclusión</i>	13
2.5	<i>Criterios de exclusión</i>	13
2.6	Variables	14
	a. Características clínicas	14
	b. Características epidemiológicas	15
	c. Inmunohistoquímica	15
	d. Tratamiento	19
	e. Pronóstico	19
2.7	Instrumentos	19
2.8	Plan de recolección de datos	20
2.9	Procesamiento y análisis estadístico de los datos	21
2.10	Aspectos éticos	22

CAPÍTULO III	RESULTADOS	23
CAPÍTULO IV	DISCUSIÓN	32
CAPÍTULO V	CONCLUSIONES	35
CAPÍTULO VI	RECOMENDACIONES	36
CAPÍTULO VII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
CAPÍTULO VIII	ANEXOS	40

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico N°1. Antecedentes familiares de pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	24
Gráfico N°2. Características clínicas de pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	25
Gráfico N°3. Características clínicas sistémicas de pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	26
Gráfico N°4. Estadiaje clínico según la Clasificación de Ann Arbor de pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	27
Gráfico N°5. Distribución de Linfoma No Hodgkin según tipo celular de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	28
Gráfico N°6. Distribución de Linfoma No Hodgkin según velocidad de crecimiento de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	28
Tabla 1. Subtipos de Linfoma No Hodgkin obtenidos mediante Inmunohistoquímica, de los pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	29
Gráfico N°7. Tratamiento de Linfoma No Hodgkin de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	30
Gráfico N°8. Esquemas de Quimioterapia en Linfoma No Hodgkin de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	30
Gráfico N°9. Pronóstico de pacientes con Linfoma No Hodgkin de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.	31

RESUMEN

Introducción. El Linfoma No Hodgkin es un grupo de neoplasias malignas derivadas de las células B o T progenitoras o maduras y menos frecuente, de las células NK. **Objetivo.** Describir la clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico del Linfoma No Hodgkin que se presenta en los pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo 2012-2016. **Diseño.** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, cuantitativo. **Lugar.** Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. **Participantes.** Pacientes con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. **Intervención:** Revisión de historias clínicas. **Resultados:** Se incluyeron 156 pacientes con confirmación inmunohistoquímica de Linfoma No Hodgkin: varones 51.3%, edad promedio 62.05 años. Un 33% tuvieron antecedentes familiares de neoplasia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron pérdida de peso (53.8%), dolor abdominal (49.4%) y linfadenopatías (40.4%). El tipo histológico más frecuente fue el Linfoma difuso de células B grandes (60.9%), seguido del folicular (8.3%). El tratamiento más utilizado fue la quimioterapia más inmunoterapia (CHOP-R) en 49%. El pronóstico fue que el 54% de los pacientes tienen una tasa de supervivencia global del 43-51% en 5 años. **Conclusiones.** La mayoría de pacientes fueron varones de 62 años. Los antecedentes familiares de neoplasia fueron principalmente Cáncer de mama y Cáncer gástrico. El signo más importante fue la pérdida de peso y el tipo histológico más frecuente fue el Linfoma difuso de células B grandes. El tratamiento más usado fue la Quimioterapia más Inmunoterapia. El pronóstico fue de Riesgo intermedio en 5 años, según el Índice Pronóstico Internacional.

Palabras clave: Linfoma, No Hodgkin, clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction. Non-Hodgkin lymphoma is a group of malignant neoplasms variously derived from B cell progenitors, T cells progenitors, mature B cells, mature T cells, or rarely natural killer cells. **Objective.** To describe the clinical characteristics, epidemiology, immunohistochemistry, treatment and prognosis of non-Hodgkin lymphoma in patients of the National Hospital Arzobispo Loayza of Lima, from 2012 to 2016. **Design.** Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional quantitative study. **Place.** National Hospital Arzobispo Loayza, Lima, Peru. **Participants.** Patients diagnosed with Non-Hodgkin Lymphoma. **Intervention.** Medical records review. **Results:** 156 patients were included with immunohistochemical confirmation of non-Hodgkin lymphoma: males 51.3%, mean age 62.05 years. 33% had a family history of neoplasms. Clinically, it was observed weight loss (53.8%), abdominal pain (49.4%) and lymphadenopathy (40.4%). The most common histologic type was diffuse large B-cell Lymphoma (60.9%), followed by follicular (8.3%). The most common treatment was chemotherapy plus immunotherapy (CHOP-R) in 49%. The prognosis was 54% of patients had an overall survival rate of 43-51% over 5 years. **Conclusions.** Most patients were men of 62 years. The family history of neoplasia was mainly breast cancer and gastric cancer. The most important sign was weight loss and the most frequent histologic type was the large-cell, B-cell Lymphoma. The most common treatment was Chemotherapy plus Immunotherapy. The prognosis was intermediate risk in 5 years, according to the International Prognosis Index.

Key words: Lymphoma, non-Hodgkin disease, clinical, epidemiology, immunohistochemistry, treatment, prognosis.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El Linfoma No Hodgkin es un grupo de neoplasias malignas derivadas de las células B o T progenitoras o maduras y menos frecuente, de las células NK, según UpToDate® ⁽¹⁾. Actualmente ocupa entre el sexto y sétimo lugar de los cánceres más comunes a nivel mundial. La incidencia de este ha ido en aumento desde los años 70s hasta la actualidad (14 por 100000) según el reporte de Lin y Tucker ⁽²⁾.

La presentación clínica del Linfoma No Hodgkin varía según el subtipo histopatológico y las áreas que comprometan, cada uno de ellos presenta diferente epidemiología, etiología, factores de riesgo y características clínicas, genéticas, inmunofenotípicas y respuestas a terapia. ⁽³⁾

Estudios anteriores como el de Shivappa y Bannigidad ⁽⁴⁾, evaluaron las diferentes características clínicas, inmunohistoquímica y el compromiso linfático en la presentación del Linfoma No Hodgkin; allí describen un predominio de Linfomas No Hodgkin de células B (42.6%) en comparación con los de células T (19.6%), además que existe un mayor compromiso nodal (57.34%) que extranodal (42.6%) de todos los casos de Linfoma No Hodgkin registrados por ellos (410 casos). Además de ello, Shivappa y Bannigidad ⁽⁴⁾, reportaron que el 69% de los pacientes fueron varones mientras que el 31% fueron mujeres y la característica clínica más común fue la anemia y la linfadenopatía cervical.

Según la Investigación de Cáncer en el Reino Unido⁽⁵⁾, alrededor del 50 al 60% de los casos registrados a nivel mundial son diagnosticados en estadíos avanzados (III-IV), situación que no favorece la tasa de supervivencia de estos pacientes.

El programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ⁽⁶⁾, indica que el 50% de los Linfomas No Hodgkin ya se han infiltrado al momento del diagnóstico, mientras que el 28% son localizados; esto ha llevado a que el 70.7% de pacientes tengan una tasa de supervivencia mayor a 5 años.

La Sociedad americana de Cáncer ⁽⁷⁾, calcula que la probabilidad de morir por Linfoma No Hodgkin es de un 0.8% y la supervivencia de 5 años posterior al diagnóstico es de 71%, a diferencia de otros países en el que la tasa de mortalidad es mucho mayor según reporta el estudio de Nair ⁽⁸⁾.

En el Perú, Rojas Fernández ⁽⁹⁾, reportó que los casos de cáncer linfático se ha incrementado año tras año en aproximadamente 4% y se estima que se diagnostican unos 1900 casos cada año, a predominio de los Linfoma No Hodgkin (80-85%).

Martin y Sharma ⁽¹⁰⁾ explican que este aumento de la incidencia podría deberse a la mejora de técnicas diagnósticas que permiten una mejor discriminación de los subtipos histológicos de este.

El diagnóstico precoz del Linfoma No Hodgkin es fundamental para que el paciente pueda recibir un tratamiento adecuado en estadíos tempranos, de esta manera, mejorar la calidad de vida y los años de supervivencia de este ⁽¹⁾.

A pesar de los avances de las estrategias diagnósticas en países desarrollados, en países como el nuestro, aún se considera fundamental el diagnóstico clínico en primera instancia.

El estudio de Alegría ⁽¹¹⁾ evidenció las manifestaciones clínicas más frecuentes del Linfoma No Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2009, sin embargo, actualmente el Servicio de Oncología de dicho hospital reporta que la frecuencia de este tipo de neoplasias ha aumentado y las características clínico-epidemiológicas e

inmunohistoquímica han variado estos años, y esto podría deberse a que cuentan con mayor personal capacitado en el diagnóstico de esta patología y a la mejora en el acceso a métodos diagnósticos.

Existe bibliografía escasa y muy limitada que evidencia las características clínico-epidemiológicas e inmunohistoquímicas del Linfoma No Hodgkin, como el de Alegría ⁽¹¹⁾, y no existe estudios que evalúen el tratamiento y el pronóstico de esta patología en la población peruana; motivo por el cual, se decide estudiarlas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, ya que por ser un hospital de referencia nacional, la gran casuística y evaluación de los pacientes con Linfoma No Hodgkin serán una herramienta que nos permitirá mejorar las estrategias diagnósticas de una manera precoz, así mismo, la tasa de supervivencia de estos pacientes mediante un tratamiento oportuno y adecuado.

Por este motivo se plantea el siguiente tema de investigación:

¿Qué clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfoma No Hodgkin se presenta en los pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016?

1.2 FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfoma No Hodgkin que se presenta en los pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo 2012-2016.

Objetivos específicos:

- Identificar las manifestaciones clínicas generales más frecuentes de los pacientes con Linfoma no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con Linfoma no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.
- Identificar las características inmunohistoquímicas del Linfoma no Hodgkin más frecuentes en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.
- Describir el tratamiento utilizado en los pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.
- Establecer el pronóstico de los pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.

CAPÍTULO II

2.1 Tipo de investigación

Investigación de tipo No experimental y cuantitativo.

2.2 Diseño de la investigación

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

2.3 Población

Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin registrados en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.

2.4 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de Linfoma No Hodgkin registrados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2012-2016.
- Pacientes de ambos sexos, igual o mayor de 18 años de edad.
- Paciente con historia clínica y/o ficha de registro en el Servicio de Oncología que cuente con los datos requeridos en la investigación.

2.5 Criterios de exclusión

- Pacientes cuya historia clínica no presente los datos requeridos en la investigación.
- Paciente registrado en la base de datos del Servicio de Oncología cuya historia clínica se reporte como perdida.

2.6 Variables (Anexo 1)

a. Características clínicas

- Signos y síntomas generales, según Alegría ⁽¹¹⁾.
 - ✓ Linfadenopatías
 - ✓ Sensación de masa
 - ✓ Dolor abdominal
 - ✓ Hiporexia
 - ✓ Lesiones cutáneas
 - ✓ Visceromegalia
 - ✓ Disfagia
 - ✓ Tos
 - ✓ Derrame pleural
 - ✓ Disnea
 - ✓ Diarrea
 - ✓ Prurito
 - ✓ Otros
- Síntomas B
 - ✓ Temperatura mayor a 38°C durante 1-2 semanas.
 - ✓ Sudoración nocturna
 - ✓ Pérdida de peso >10% durante 6 meses.
- Estadío clínico

Clasificación de Ann Arbor:

- ✓ **EC I:** Compromiso de un solo grupo ganglionar o de un solo órgano extraganglionar (excepto hígado o médula ósea).

- ✓ **EC II:** Compromiso de dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma o un sitio extranodal más sus ganglios regionales.
- ✓ **EC III:** Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma, el cual puede estar acompañado de un órgano extranodal.
- ✓ **EC IV:** Compromiso hepático, médula ósea o dos órganos extranodales.

b. Características epidemiológicas, según Shivappa y Bannigidad ⁽⁴⁾.

- Edad
- Sexo
- Estado civil
- Grado de instrucción
- Lugar de Nacimiento
- Lugar de Procedencia
- Antecedentes familiares

c. Inmunohistoquímica

- **Tipo de Linfoma según velocidad de crecimiento,** según la PDQ ® ⁽¹²⁾.
 - ✓ Indolente
 - ✓ Agresivo
- **Tipo celular de Linfoma No Hodgkin,** según la PDQ ® ⁽¹²⁾.
 - ✓ Linfoma de células B
 - ✓ Linfoma de células T
 - ✓ Linfoma de células T/NK

- **Diagnóstico histológico**

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2016

- **Neoplasias de células B precursoras++**

- ✓ Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células B

- **Neoplasias de células B precursoras**

- ✓ Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- ✓ Linfocitosis monoclonal de células B
- ✓ Leucemia prolinfocítica de células B
- ✓ Linfoma de la zona marginal esplénica
- ✓ Tricoleucemia
- ✓ Leucemia/Linfoma de células B esplénicas, no clasificable
 - ❖ Linfoma esplénico difuso de células B pequeñas de la pulpa roja.
 - ❖ Variante de Tricoleucemia
- ✓ Linfoma linfoplasmocítico
 - ❖ Macroglobulinemia de Waldenstrom
- ✓ Gammapatía monoclonal de significancia indeterminada (MGUS), Ig M
 - ❖ Enfermedad de cadena pesada μ
 - ❖ Enfermedad de cadena pesada γ
 - ❖ Enfermedad de cadena pesada α
- ✓ Gammapatía monoclonal de significancia indeterminada (MGUS), Ig G/A
- ✓ Mieloma de células plasmáticas
- ✓ Plasmocitoma solitario de hueso
- ✓ Plasmocitoma extraóseo
- ✓ Enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales
- ✓ Linfoma de zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (Linfoma MALT)
- ✓ Linfomas de la zona marginal ganglionar

- ❖ Linfoma de la zona marginal ganglionar pediátrica
- ✓ Linfoma folicular
 - ❖ Neoplasia folicular in situ
 - ❖ Linfoma folicular del tipo duodenal
- ✓ Linfoma folicular del tipo pediátrico
- ✓ Linfoma de la zona extraganglionar
- ✓ Linfoma de células B grandes con reordenamiento de IRF4
- ✓ Linfoma central primario de folículo cutáneo
- ✓ Linfoma de las células del manto
 - ❖ Linfoma de células del manto in situ
- ✓ Linfoma difuso de células B grandes
- ✓ Linfoma de células T/células B ricas en histiocitos
- ✓ Linfoma difuso de células B grandes primario de Sistema Nervioso Central
- ✓ Linfoma difuso de células B grandes primario cutáneo, tipo pierna.
- ✓ Linfoma difuso de células B grandes, VEB+
- ✓ Úlcera mucocutánea VEB+
- ✓ Linfoma difuso de células B grandes asociado a inflamación crónica
- ✓ Granulomatosis linfomatoide
- ✓ Linfoma de células B grandes mediastinal primario (tímico)
- ✓ Linfoma de células B grandes intravascular
- ✓ Linfoma de células B grandes ALK+
- ✓ Linfoma plasmablastico
- ✓ Linfoma de efusión primaria
- ✓ Linfoma difuso de células B grandes HHV 8+
- ✓ Linfoma de Burkitt
- ✓ Linfoma similar al Burkitt con aberración de 11q
- ✓ Linfoma de células B de alto grado, con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6
- ✓ Linfoma de células B, clasificable, con características intermedias entre el Linfoma difuso de células B grandes y Linfoma de Hodgkin clásico.

- **Neoplasias de células T precursoras**

- ✓ Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células T

- **Neoplasias de células NK y T periféricas**

- ✓ Leucemia prolinfocítica de células T
- ✓ Leucemia linfocítica de células grandes granulares
- ✓ Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK
- ✓ Leucemia agresiva de células NK
- ✓ Linfoma de células T de la infancia, VEB+ sistémico
- ✓ Trastorno linfoproliferativo de tipo Hidroa vacciniiforme
- ✓ Leucemia/linfoma de células T del adulto
- ✓ Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal
- ✓ Linfoma de células T asociado con enteropatía
- ✓ Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico
- ✓ Trastorno linfoproliferativo indolente de células T del tracto gastrointestinal
- ✓ Linfoma de células T asociado a paniculitis
- ✓ Linfoma de células T hepatoesplénico
- ✓ Micosis fungoide
- ✓ Síndrome de Sezary
- ✓ Trastorno linfoproliferativo de células T primario cutáneo CD30+
 - ❖ Papulosis linfomatoide
 - ❖ Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario
- ✓ Linfoma de células γδ cutáneo primario
- ✓ Linfoma de células T citotóxicas epidermotrópicas agresivas CD8+ primarias cutáneas
- ✓ Linfoma de células T cutáneo acral CD8+
- ✓ Trastorno linfoproliferativo de células T pequeñas/medianas cutánea primaria CD4+
- ✓ Linfoma de células T periféricas, no especificado
- ✓ Linfoma de células T angioinmunoblástico
- ✓ Linfoma folicular de células T
- ✓ Linfoma de células T periféricas nodal con fenotipo TFH
- ✓ Linfoma anaplásico de células grandes ALK+
- ✓ Linfoma anaplásico de células grandes ALK-
- ✓ Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante de mama

d. Tratamiento, según la PDQ ® ⁽¹²⁾.

- Radioterapia
- Quimioterapia: Esquema.
- Quimioterapia + Inmunoterapia
- Quimioterapia + Radioterapia
- Quimioterapia + Cirugía

e. Pronóstico:

Índice de Pronóstico internacional (IPI)

- **0:** Bajo riesgo
- **1:** Bajo riesgo
- **2:** Riesgo intermedio bajo.
- **3:** Riesgo intermedio alto.
- **4:** Riesgo alto

2.7 Instrumentos

El instrumento de recolección de datos, consistió en una Ficha con dieciséis preguntas, divididas en cuatro secciones: (Anexo 2)

- **Primera sección:** Número de historia clínica y número de ficha de recolección.
- **Segunda sección:** Datos epidemiológicos del paciente: Sexo, edad, estado civil, grado de instrucción, lugar de nacimiento y lugar de procedencia y antecedentes familiar de cáncer.

- **Tercera sección:** Características clínicas: Signos y síntomas (Generales y síntomas B). Inmunohistoquímica: tipo celular, tipo histológico y tipo según velocidad de crecimiento de Linfoma No Hodgkin. Estadío clínico del paciente.
- **Cuarta sección:** Datos sobre el tratamiento, evolución y pronóstico del paciente.

Para poder validar el instrumento de recolección de datos, este se sometió a Juicio de Expertos, conformados por médicos especialistas del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. La evaluación detallada de cada ítem del instrumento permitió su modificación y de esta manera conseguir que se mida el contenido de las variables del tema de investigación. (Anexo 3)

Para poder estimar la validación del instrumento de recolección de datos, se realizó una prueba piloto en el Hospital Nacional Dos de Mayo con una muestra de 20 Historias clínicas en el mes de Abril del 2016, garantizando las mismas condiciones de realización que se tendrá en el campo real. Se utilizó el Método Test-Retest (10 Historias clínicas en la primera aplicación y 10 en la segunda aplicación), el cual mediante la correlación r de Pearson, se obtuvo un coeficiente de estabilidad del 0.95. Presentó un índice de reproducibilidad (Kappa) de 0.74 y para evaluar la confiabilidad un coeficiente Alfa de Cronbach de 0.82.

2.7 Plan de recolección

Este paso se llevó a cabo previa coordinación con el jefe del Servicio de Oncología Médica y con la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza quienes brindaron las facilidades para el acceso a la base de datos y las historias clínicas respectivamente. (Anexo 4)

La recolección de datos se realizó en primer lugar, a través de la identificación de los casos de pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de Linfoma no Hodgkin registrados en la base de datos del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y a partir de ello, la revisión de historias clínicas de los mismos para la obtención de datos específicos requeridos en la ficha técnica elaborada por la autora.

Las Historias clínicas fueron revisadas en el Departamento de Archivos de Historias clínicas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante 3-4 horas al día, los días martes y jueves dentro del horario de 2pm a 6pm. El personal técnico del Archivo de Historias clínicas entregaron grupos de 10 historias clínicas a cada uno de los auxiliares capacitados por la autora en la aplicación del instrumento, estos fueron estudiantes de Medicina de séptimo año de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Posteriormente, los auxiliares capacitados registraron a cada paciente mediante un N° de ficha y su respectivo N° de Historia clínica para su identificación, además de todos los datos requeridos en la ficha técnica, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ya planteados en el estudio. Posterior a la finalización del llenado de la ficha técnica, estas fueron revisadas por la autora del trabajo de investigación para controlar la calidad del llenado y de esta manera, asegurar la adecuada recolección de datos.

2.8 Procesamiento y análisis estadístico de los datos

Los datos de las fichas de recolección fueron ingresados hacia la base de datos elaborada en el software Microsoft Excel 2016 y el análisis de los datos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 20 para el análisis estadístico descriptivo que incluirán medidas de resumen (Media, Moda, Mediana, Desviación estándar) y distribución de frecuencias (Frecuencia absoluta y frecuencia relativa porcentual).

Se elaboraron tablas y gráficos en Microsoft Word 2016 y Microsoft Excel 2016 respectivamente para la presentación de los resultados.

2.9 Aspectos éticos

La investigación se efectivizó a través de la revisión de la base de datos del Servicio de Oncología y de las Historias clínicas de la población en estudio, por lo que no se mantiene contacto con los pacientes y por ende, no fue necesaria la aplicación de Consentimiento informado.

La información recaudada solo se utilizó con fines de investigación, por lo que se tomó las medidas estrictas de confidencialidad para proteger la identidad de los pacientes de nuestro grupo de estudio.

CAPÍTULO III:

RESULTADOS

Del registro de pacientes del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se identificaron 164 pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de Linfoma No Hodgkin, de los cuales solo se incluyeron 156 debido a que 8 de ellos no contaban con toda la información requerida.

Con respecto a los datos epidemiológicos, la mayoría de los pacientes fueron varones (51.3%). La edad promedio fue de 62.05 años con una desviación estándar de 14.15, con un rango de 23 a 89 años y una moda y mediana de 63 años.

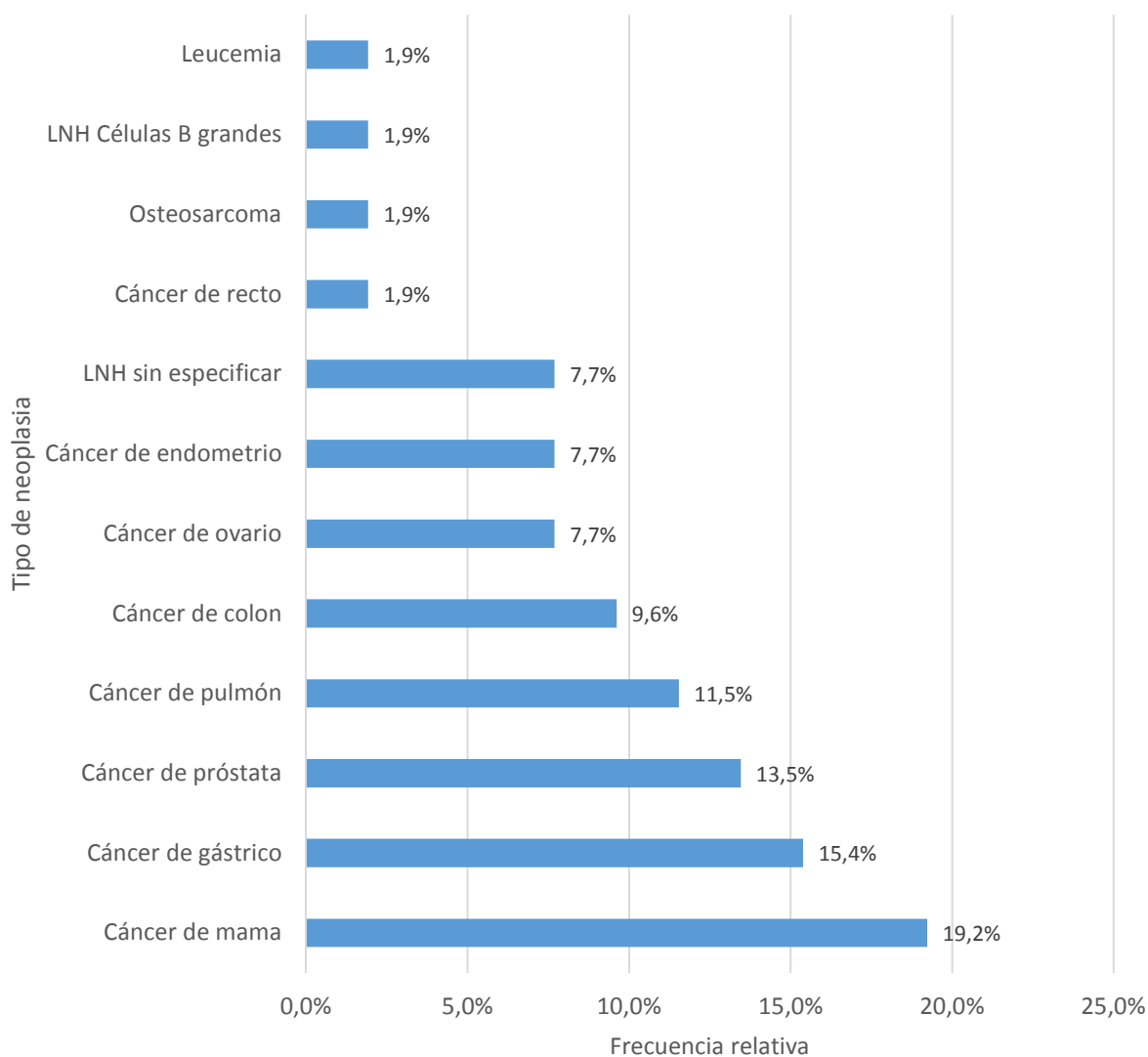
El estado civil predominante fue el de 'Casado' (38%), en segundo y tercer lugar, el ser 'Soltero' (35%) y 'Conviviente' (20%) respectivamente.

El 29.5% de los pacientes presenta Secundaria completa mientras que el 21.8% es analfabeto y el 13.5%, Primaria completa.

La mayoría de pacientes nacieron en una provincia fuera de Lima (60%); sin embargo, un gran porcentaje reside actualmente en Lima (71%).

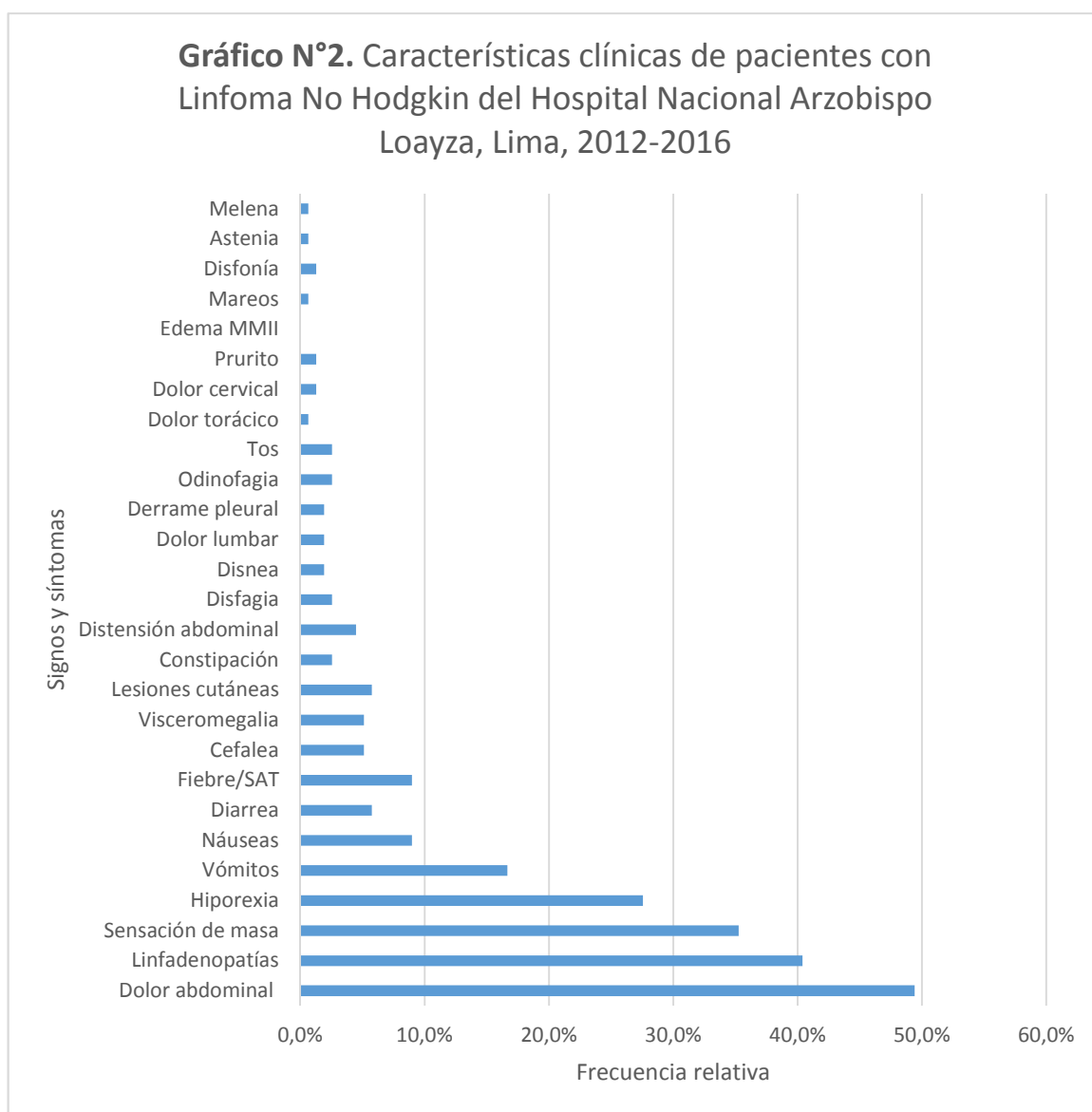
La presencia de antecedentes familiares que hayan presentado algún tipo de neoplasia, se evidenció en un 33% de los pacientes atendidos, siendo los más frecuentes el Cáncer de mama, el gástrico y el de próstata. (Gráfico N°1)

Gráfico N°1. Antecedentes familiares de pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.



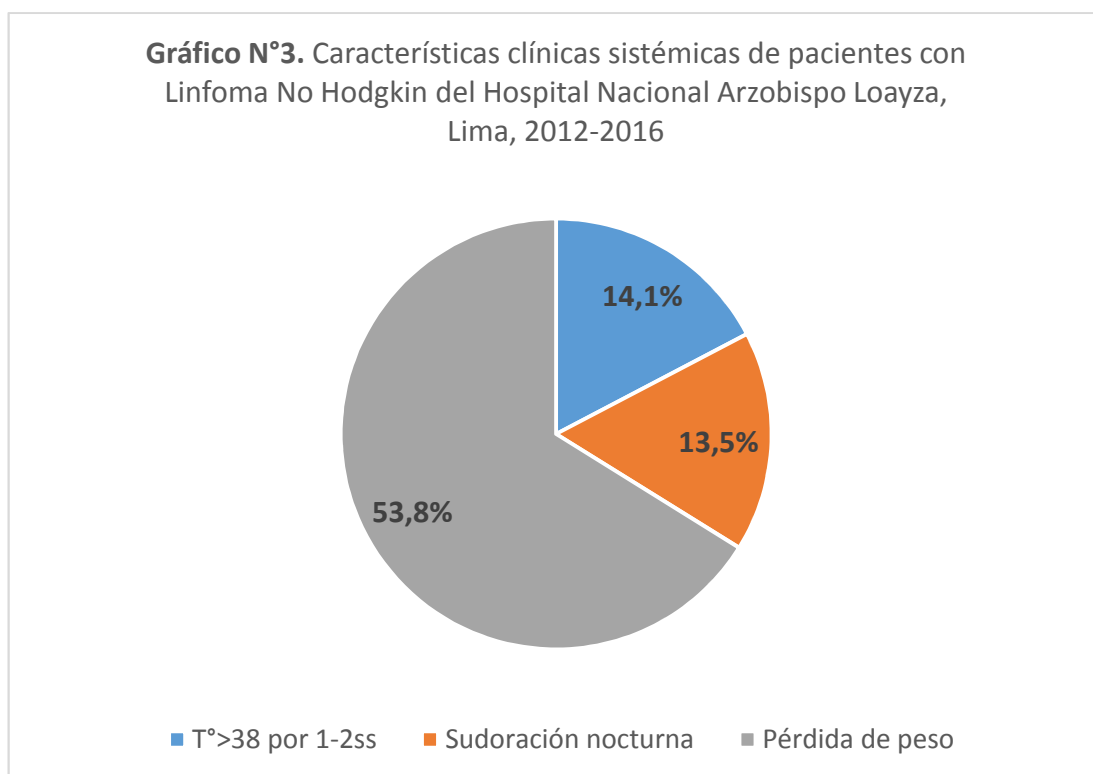
Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

Entre las características clínicas generales observadas, las más frecuentes fueron la presencia de dolor abdominal (49.4%), seguidos de linfadenopatías y sensación de masa. (Gráfico N°2)



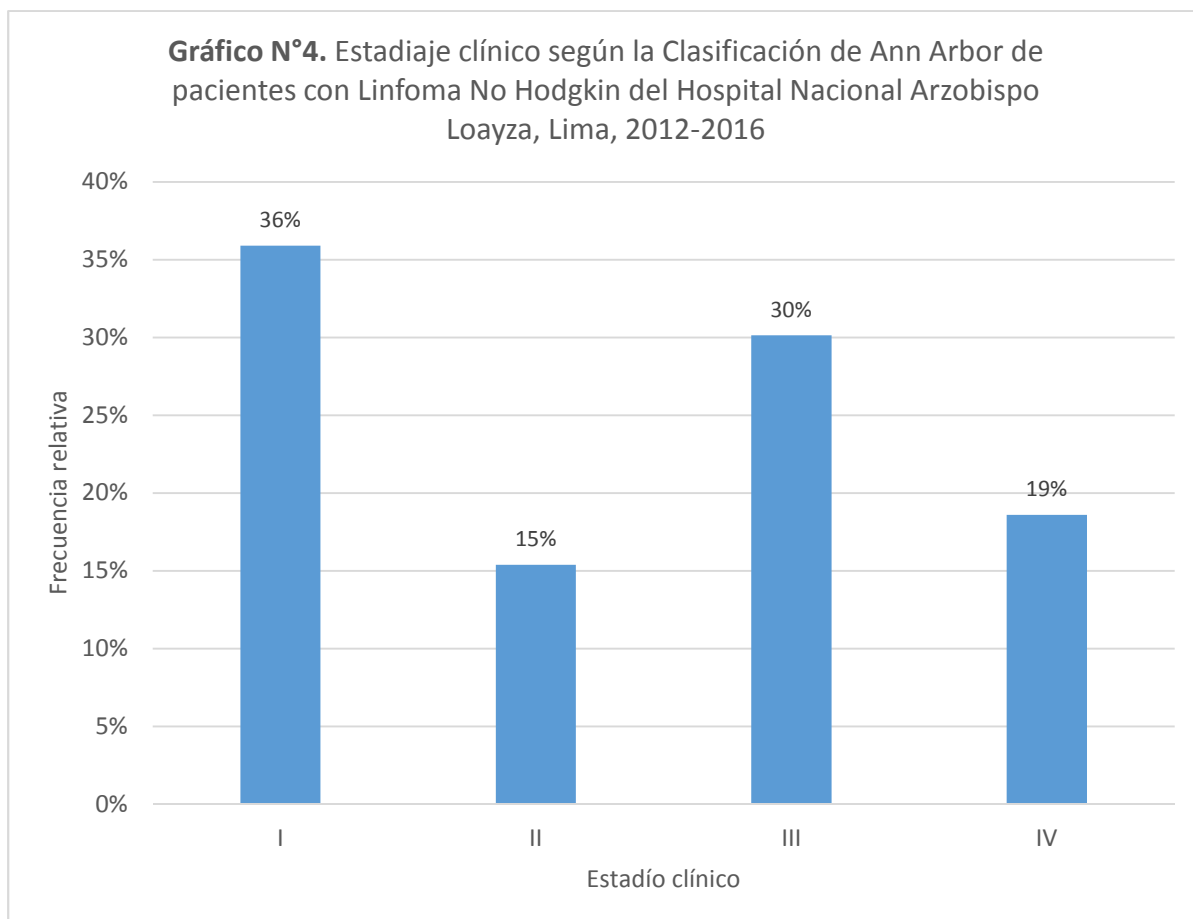
Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

El compromiso sistémico evidenciado a través de los síntomas B se presentaron en 59.6% de los pacientes, predominando la pérdida de peso mayor al 10% de su peso promedio durante un periodo de 6 meses. (Gráfico N°3)



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

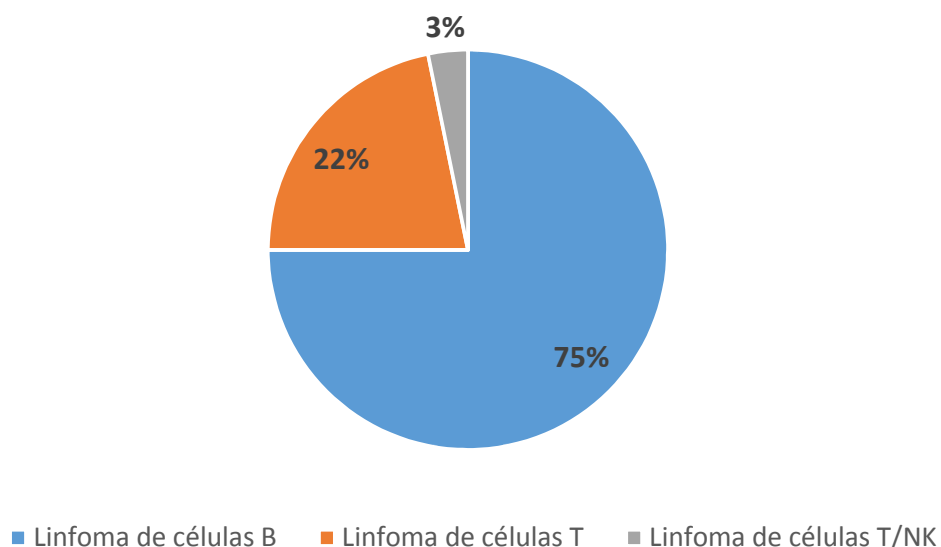
El estadiaje clínico según la Clasificación de Ann Arbor realizado, mostró que los pacientes en Estadío Clínico I y en Estadío clínico III son los más frecuentes al momento del diagnóstico. (Gráfico N°4)



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

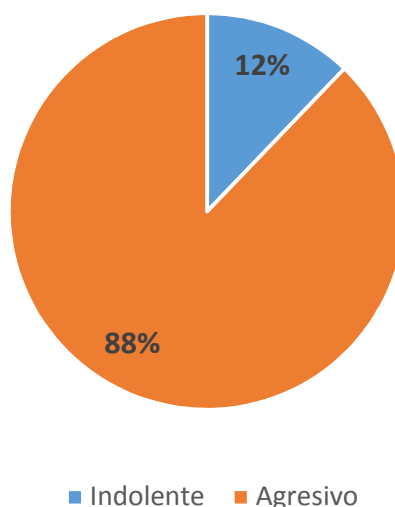
Con respecto a la distribución de los tipos de Linfoma No Hodgkin, se evidenció que según tipo celular y velocidad de crecimiento, el Linfoma No Hodgkin de células B (Gráfico N°5) y el Linfoma No Hodgkin de tipo agresivo (Gráfico N°6) son los predominantes.

Gráfico N°5. Distribución de Linfoma No Hodgkin según tipo celular de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

Gráfico N°6. Distribución de Linfoma No Hodgkin según velocidad de crecimiento de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

Mediante Inmunohistoquímica, pudo definirse los subtipos de Linfoma No Hodgkin. Se evidenció un gran porcentaje de pacientes que presentan el Linfoma difuso de células B grandes (60.9%) seguidos del Linfoma No Hodgkin de tipo folicular y posteriormente, el Linfoma de células del manto. (Tabla N°1).

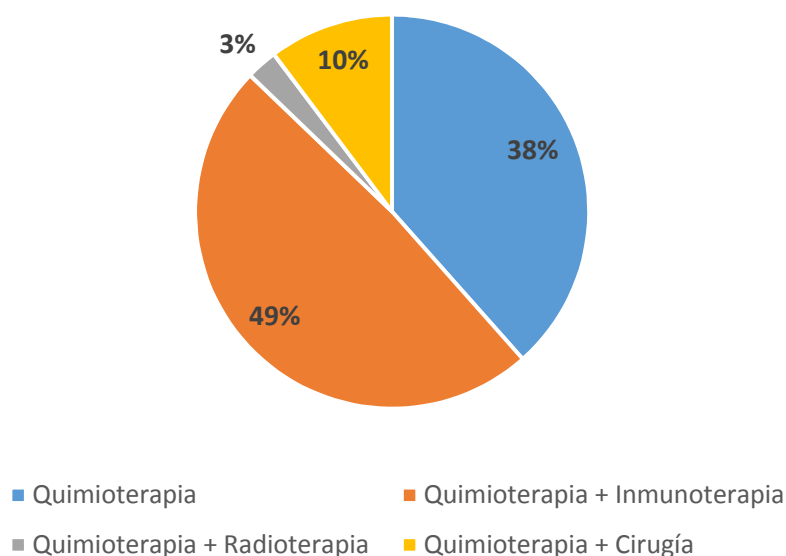
Tabla 1. Subtipos de Linfoma No Hodgkin obtenidos mediante Inmunohistoquímica, de los pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016.

Diagnóstico Histológico	N° de casos	Frecuencia relativa porcentual
Linfoma difuso de células B grandes	95	60.9%
LNH folicular	13	8.3%
Linfoma de células del manto	5	3.2%
Linfoma esplénico de zona marginal de células B	1	0.6%
Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tejido Linfoide asociado con la mucosa (MALT)	3	1.9%
Linfoma de Burkitt	1	0.6%
Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario	3	1.9%
Linfoma de células T periféricas, sin otra especificación	21	13.5%
Linfoma/Leucemia de células T del adulto (HTLV-I positivo)	2	1.3%
Linfoma extraganglionar de células T/NK, tipo nasal	4	2.6%
Micosis fungoide	8	5.1%
Total	156	100%

Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

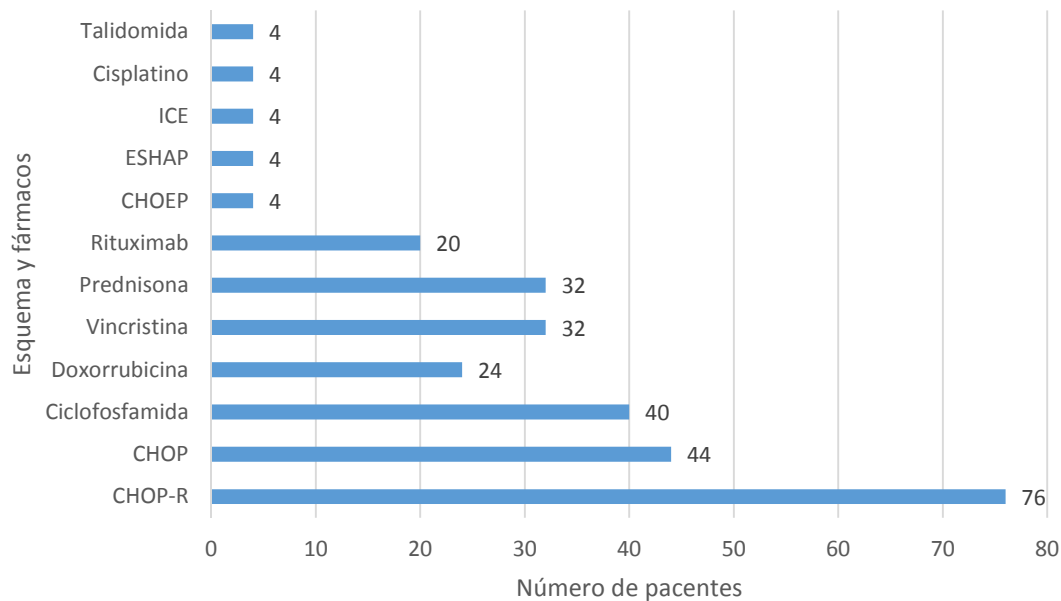
La Quimioterapia fue el tratamiento más utilizado para el Linfoma No Hodgkin el esquema más utilizado fue el de Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab (CHOP-R) en 76 pacientes.

Gráfico N°7. Tratamiento de Linfoma No Hodgkin de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

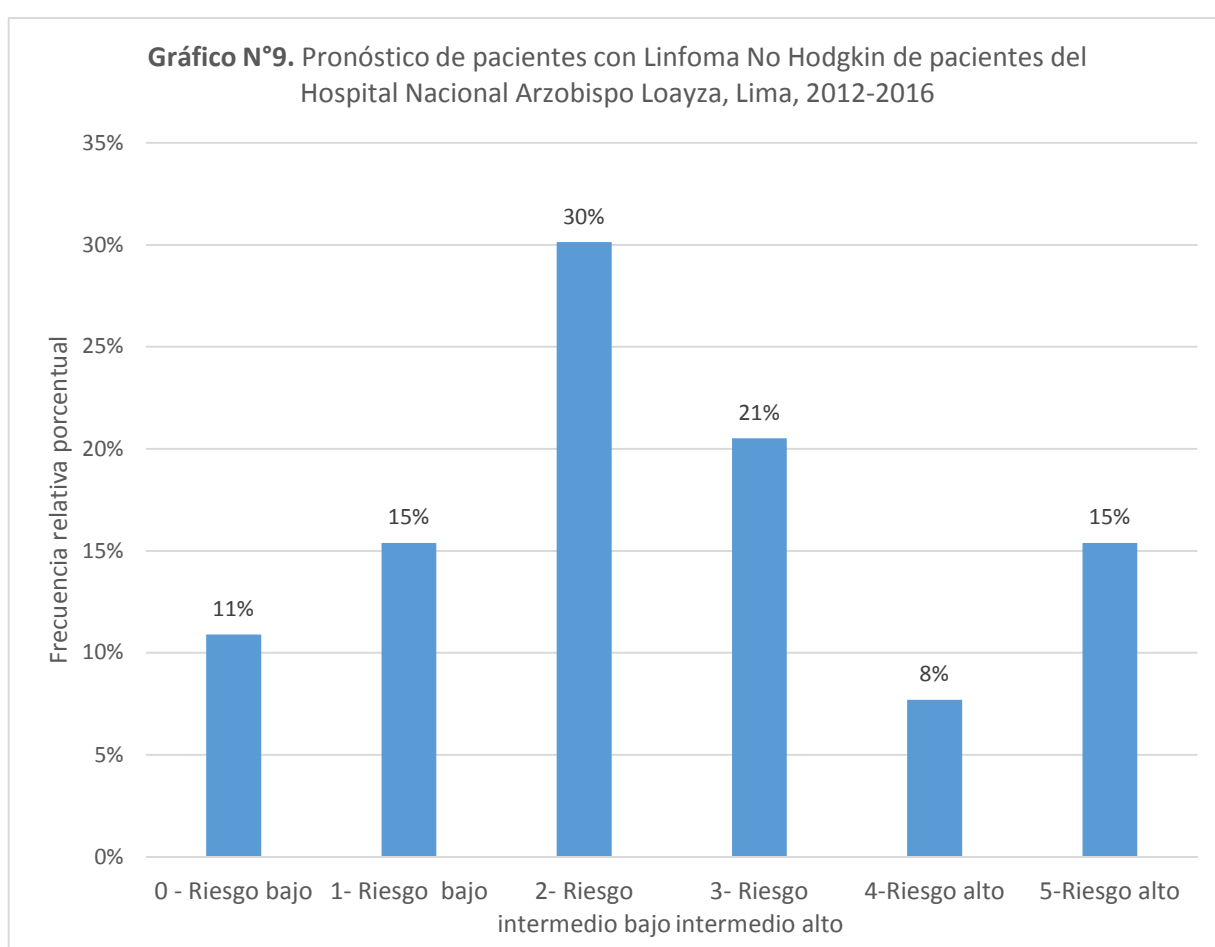
Gráfico N°8. Esquemas de Quimioterapia en Linfoma No Hodgkin de pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

Con respecto al seguimiento, de los 156 pacientes en estudio, 132 (85%) estuvieron vivos y 24 (15%) habían fallecido.

El Índice Pronóstico Internacional permitió evidenciar que el 30% de pacientes presentan un Riesgo Intermedio bajo (Supervivencia en 5 años del 51%) y el 21% un Riesgo intermedio alto (Supervivencia en 5 años del 43%) respectivamente.



Fuente. Datos obtenidos de las historias clínicas

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Los Linfomas No Hodgkin son un grupo de neoplasias que presentan diferentes manifestaciones clínicas y eso va a variar según el subtipo histopatológico y el compromiso de diferentes órganos nodales o extranodales que presente; cada uno de ellos con epidemiología, factores de riesgo, respuesta a terapia y pronóstico diferente.

De los 156 casos revisados en este estudio, el mayor porcentaje fueron varones (51.3%), lo cual coincide con los estudios de Shivappa ⁽³⁾, Nair ⁽⁷⁾, y el PDQ [®] ⁽¹¹⁾; sin embargo, la relación que ellos presentaron es varón/mujer 2.2:1 mientras que en el nuestro, la relación varón/mujer es de 1.05:1. Por otra parte, en el estudio de Alegría ⁽¹¹⁾, se observa la predominancia de mujeres con un 52.6%, pero la relación varón/mujer similar a la nuestra (0.9:1).

El promedio de edades al momento del diagnóstico fue de 62.05 años, mientras que Nair ⁽⁷⁾ refieren una edad media de 54 años y Alegría ⁽¹¹⁾, una edad de 58.7 años.

Con respecto al grado de instrucción, el 29.5% de los pacientes presentó Secundaria completa mientras que el 21.8% era analfabeto. Este factor ayudaría al acceso de información y de esta manera, una atención médica temprana.

En nuestro estudio, se evidenció que el 60% de pacientes nacieron en alguna provincia fuera de Lima; sin embargo, actualmente el 71% vive en Lima. El estudio de Nair ⁽⁸⁾ registró que la incidencia del Linfoma No Hodgkin ha aumentado en áreas urbanas en los últimos años y explica que esto podría deberse a los estilos de vida urbana y al progreso económico

Alexander y et. al ⁽¹³⁾ indican que los antecedentes familiares de Linfoma No Hodgkin, otras neoplasias hematopoyéticas e historia personal de enfermedades autoinmunes son asociadas a un alto riesgo de Linfoma No Hodgkin pero no se cuenta actualmente con una gran proporción de casos. Nuestro estudio muestra la presencia de antecedentes familiares de algún tipo de neoplasia en 33% de los pacientes, siendo los más frecuentes el Cáncer de mama, el gástrico y el de próstata, los dos primeros coincidentes con el estudio peruano de Alegría ⁽¹¹⁾. A pesar de ello, ninguna de estas neoplasias se relaciona con el Linfoma No Hodgkin.

Entre las características clínicas observadas, el más frecuente fue la pérdida de peso (53.8%), dato que coincide con el estudio de Alegría ⁽¹¹⁾; sin embargo, en nuestro estudio se registró al dolor abdominal (49.4%) y las linfadenopatías (40.4%) como las que siguen en frecuencia, mientras que Alegría ⁽¹¹⁾, evidenció a la linfadenopatía como segunda en frecuencia. Así mismo, Alegría ⁽¹¹⁾ reportó la presencia de síntomas B en un 57% mientras que en el nuestro se reportó el 59.6%.

Teniendo en cuenta el estadio clínico, según la Clasificación de Ann Arbor, la mayoría de los casos fueron EC I (36%) y EC III (30%). Cabe resaltar que todos los pacientes contaban con estudio de médula ósea a diferencia del estudio de Alegría ⁽¹⁰⁾ en la que se reporta un subregistro de los mismos por falta de este estudio, de esta manera reportan que el EC III y el EC IV fueron los más frecuentes.

Según Rahim ⁽¹⁴⁾, la velocidad de crecimiento de los Linfomas No Hodgkin es fundamental y está directamente relacionado con el pronóstico de los pacientes. En nuestra investigación, el 88% fueron catalogados como Linfomas agresivos al igual que en el estudio de Alegría ⁽¹¹⁾, donde se registró el 89% del total de pacientes.

El inmunofenotipo B fue el más frecuente (75%), lo que coincide con otros estudios previos internacionales como el de Shivappa ⁽⁴⁾, Investigación del Cáncer del Reino Unido ⁽⁵⁾ y Murrieta ⁽¹⁵⁾, además de nacionales como el de Alegría ⁽¹¹⁾.

Mediante Inmunohistoquímica, se pudo clasificar el Linfoma No Hodgkin por subtipos y se halló que el Linfoma difuso de células B grandes (60.9%) y el Linfoma folicular (8.3%) fueron los más frecuentes, datos que coinciden con estudios previos como el de Alegría ⁽¹⁰⁾ y el de Nair ⁽⁷⁾, con la diferencia de que estos últimos describen un mayor porcentaje del Linfoma folicular: 15.8% el primero y 20% el último.

Según el tratamiento, el esquema más utilizado fue la quimioterapia más inmunoterapia CHOP-R (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab) y en segundo lugar CHOP, en comparación con el estudio de Alegría ⁽¹¹⁾ en la que refieren a este último como el más frecuente. Esto es evidencia de que la adición de la inmunoterapia mediante el Rituximab, se está volviendo más frecuente en el tratamiento del Linfoma No Hodgkin y esto se debe a que se ha reportado estudios previos como los de Schulz ⁽¹⁶⁾, Coiffier ⁽¹⁷⁾ y Pfreundschuh ⁽¹⁸⁾ en donde se evidencia que la adición de ésta, aumenta la tasa de respuesta completa y prolonga la supervivencia libre de eventos.

El Índice Pronóstico Internacional aplicado en nuestro estudio, nos mostró que el 38% de los pacientes se encuentra en Riesgo intermedio bajo y el 21%, en Riesgo intermedio alto, con una respuesta completa al tratamiento de 67% y 55% respectivamente y una supervivencia en 5 años del 51% y 43% cada una de ellas. El programa SEER del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ⁽⁶⁾ indica que el 50% de los Linfomas No Hodgkin ya se han infiltrado al momento del diagnóstico mientras que el 28% son localizados, esto ha llevado a que el 70.7% de pacientes tengan una tasa de supervivencia mayor a 5 años.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

1. Se cumplió con el objetivo general de describir la clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfoma No Hodgkin que se presenta en los pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo 2012-2016.
2. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Nacional Arzobispo Loayza fueron pérdida de peso, dolor abdominal y linfadenopatías.
3. Las características epidemiológicas evidenciadas fueron la predominancia del sexo masculino, una edad promedio de 62 años, estado civil 'Casado', con Secundaria completa, nacidos fuera de Lima a pesar de tener la residencia actual en esta. Con respecto a los antecedentes familiares de neoplasia en un bajo porcentaje pero registrando al Cáncer de mama, al Cáncer gástrico y al de próstata como los más frecuentes.
4. Las principales características inmunohistoquímicas fueron la presencia del inmunofenotipo B, dentro de este grupo, el Linfoma difuso de células B grandes fue el más frecuente y según velocidad de crecimiento, la mayoría fueron Linfomas agresivos.
5. El tratamiento más utilizado fue la Quimioterapia más inmunoterapia en base a Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab (CHOP-R).
6. El pronóstico de la mayoría de los pacientes con Linfoma No Hodgkin estudiados tienen una tasa de sobrevida global de 43% a 51% en 5 años.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

1. Debido a que el presente estudio es de tipo observacional descriptivo, se quiso caracterizar al Linfoma No Hodgkin en su totalidad, motivo por el que se planteó gran cantidad de variables; sin embargo, la autora de esta investigación recomienda disminuir la cantidad de estas ya que aumenta la dificultad y la duración del proceso de recolección de datos.
2. No se estableció una relación entre el subtipo de Linfoma No Hodgkin y el pronóstico del paciente, por lo que a pesar de que pueda conocerse su comportamiento y velocidad de crecimiento, no se puede definir la sobrevida global ni la respuesta completa al tratamiento de cada uno de ellos, por lo que se recomienda realizar estudios del tipo observacional analítico que relacionen estas variables.
3. No se estableció una relación entre el pronóstico del paciente con el tratamiento recibido, lo cual sería fundamental para poder tener una referencia de la efectividad de este según la condición clínica del paciente, por lo que se recomienda realizar estudios del tipo observacional analítico que relacionen estas variables. .
4. Al no estar definida la etiología de esta patología, en nuestro estudio solo se estudió la presencia de antecedentes familiares, consideramos que sería importante estudiar los otros factores referidos en la bibliografía tales como infecciones, enfermedades autoinmunes, factor ambiental, etc.
5. Se recomienda realizar estudios del tipo observacional analítico para poder establecer el grado de fuerza de asociación entre variables para de esta manera poder definir las como factores de riesgo con evidencia científica.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedman A, Friedberg J, Aster J. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma Evaluation and staging of non-Hodgkin lymphoma [Internet]. UpToDate. 2017 [cited 15 January 2017]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-staging-of-non-hodgkinlymphoma?source=see_link§ionName=Choice%20of%20imaging%20modality&anchor=H520759233#references.
2. Lin, A.Y. and Tucker, M.A. (1998) Epidemiology of Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. In: Canellos, G.P., Lister, T.A., Sklar, J.L., Eds., The Lymphomas, Saunders, Philadelphia, 43-60.
3. Vinjamaram S. Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. Medscape. 2017 [cited 25 October 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/203399-overview#a2>
4. Shivappa Neeravari V., Bannigidad D. Clinical Spectrum of non-Hodgkin Lymphoma: A Hospital Based Study of 410 Cases. Annals of Applied Bio-Sciences [Internet]. 2016 [cited 22 January 2017];3(1):1-6. Available from: <http://file:///C:/Users/alfa/Downloads/688-2384-2-PB.pdf>
5. Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2017 [cited 21 October 2016]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/healthprofessional/cancerstatistics-by-cancer-type/nonhodgkinlymphoma/incidence#heading-Three>
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. National Cancer Institute. 2013 [cited 23 October 2016]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
7. What Are the Key Statistics About Non-Hodgkin Lymphoma? [Internet]. American Cancer Society. 2017 [cited 22 October 2016]. Available from:

<http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html>

8. Nair R, Arora N, Mallath M. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma in India. Karger [Internet]. 2016 [cited 21 October 2016]; 91(1):18-25. Available from: <https://www.karger.com/Article/Pdf/447577>
9. Rojas Fernández K. ALREDEDOR DE DOS MIL CASOS NUEVOS DE CÁNCER LINFÁTICO APARECEN CADA AÑO EN EL PERÚ [Internet]. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2009 [cited 22 October 2016]. Available from: <http://www.inen.sld.pe/portal/prensa/notas/116-np-053-09.html>
10. Martin AV, Sharma B. Positron emission tomography and CT in the management of lymphoma. Imaging 2008; 20: 169-75
11. Alegría-Valdivia E, Grados-Doroteo J, Rodríguez-Hurtado D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. 2012 [cited 23 October 2016]; 25:1-5. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Diana_Rodriguez_Hurtado/publication/236004581_Caracteristicas_Clinicas_de_los_Linfomas_no_Hodgkin_en_el_Hospital_Nacional_Arzobispo_Loayza/links/0a85e53049ec33699e000000.pdf?origin=publication_detail
12. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2016 Nov 22. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66057/>
13. D. Alexander D, J. Mink P, Adami H. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. International Journal of Cancer

- [Internet]. 2007 [cited 22 October 2016]; 120(S12):1-39. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22719/pdf>
- 14.** Rahim MSyed S. PRESENTATION, STAGING AND DIAGNOSIS OF LYMPHOMA: A CLINICAL PERSPECTIVE. J Ayub Med Coll Abbottabad [Internet]. 2008 [cited 28 October 2016]; 20:4. Available from: <http://ayubmed.edu.pk/JAMC/PAST/20-4/Mozaffer.pdf>
 - 15.** Murrieta H, Villalobos A, García S. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *Anales de Radiología México*. 2009; 1: 82-83.
 - 16.** Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, Dreyling M, Herold M, Schwarzer G, Hallek M, Engert A. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003805. DOI: 10.1002/14651858.CD003805.pub2.
 - 17.** Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2002;346(4):235-42.
 - 18.** Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The lancet oncology*. 2006;7(5):379-91.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	CATEGORÍAS O VARIABLES	CRITERIOS PARA VALORES FINALES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Manifestaciones clínicas que presenta un paciente con Linfoma No Hodgkin	Signos y síntomas recolectados de la historia clínica de los pacientes diagnosticados con Linfoma No Hodgkin.	Cuantitativa	Nominal	Presencia de signo o síntoma de pacientes con Linfoma No Hodgkin	SÍNTOMAS B	T _≥ 38°C por 1 o 2 sem.	Ficha técnica elaborada por la autora basada en bibliografía
			Cualitativa				Sí / No	
			Cuantitativa				Pérdida de peso	
							>10% en <=6 meses	

[illegible]

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	de Linfoma No Hodgkin.	clínicas de los pacientes con Linfoma No Hodgkin.			pacientes con Linfoma No Hodgkin	Edad	18 – 27 28 – 37 38 – 47 48 – 57 58 – 67 68 – 77 78 – 89	basada en bibliografía	
			Cuantitativa	Cuantitativa					
			Cualitativa	Ordinal					Analfabeto Primaria incompleta Primaria completa

[illegible]

TIPO HISTOLÓGICO O SUBTIPO DE LINFOMA NO HODGKIN	Clasificación de Linfoma No Hodgkin según la variedad imunofenotípica de célula precursora del linfoma.	Variedad imunofenotípica a identificada a través de estudio de Imunohistoquímica.	Cualitativa	Nominal	Subtipo de celularidad presente en la Imunohistoquímica	Subtipos descritos detalladamente en la sección de variables	Imunohistoquímica	Informe de Imunohistoquímica.
TIPO DE LINFOMA NO HODGKIN SEGÚN VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	Clasificación de Linfoma No Hodgkin según la velocidad de crecimiento.	Velocidad de desarrollo de signos y síntomas, además de compromiso de órganos extraganglionares.	Cualitativa	Nominal	Velocidad de crecimiento y sintomatología.	LNH indolente LNH agresivo	Tiempo de desarrollo de sintomatología y compromiso sistémico.	Datos recolectados de Historia clínica.

ESTADÍO CLÍNICO	Grado de compromiso sistémico en pacientes con Linfoma No Hodgkin.	Localización de afectación de ganglios linfáticos, algún órgano o sitio extralinfático	Cualitativa	Nominal	Número de regiones que contengan ganglios linfáticos afectados y su localización según diafragma, además de algún órgano o sitio extralinfático o afectado	Estadio I	01 región de ganglios linfáticos, 01 órgano o Sitio extralinfát.	Clasificación Ann Arbor
						Estadio II	02 o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma, 01 órgano o Sitio extralinfát.	
						Estadio III	Ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, 01 órgano o Sitio extralinfát.	

PRONÓSTICO	Información sobre la tendencia que sigue un proceso patológico	Información sobre la tendencia que sigue el Linfoma No Hodgkin y tasa de supervivencia	Cualitativa	Nominal	Condición dependiente de la edad, estadio clínico según Ann Arbor, Lactato deshidrogenasa, sitios extraganglionares y ECOG>=2.	Riesgo bajo	Rpta. Completa=87% supervivencia en 5 años=73%	Índice de pronóstico internacional para Linfoma No Hodgkin
						Riesgo intermedio bajo	Rpta. Completa=67%, supervivencia en 5 años=51%	
						Riesgo intermedio alto	Rpta. Completa=55%, supervivencia en 5 años=43%	

									Rpta. Completa= 44%, supervivenci a en 5 años=26%		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 2. Ficha técnica de Recolección de datos

TESIS: CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016

1. N° de ficha: _____
2. N° de Historia clínica: _____

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

3. Edad: _____
4. Sexo:
- | | |
|--------------|-----|
| 1. Masculino | () |
| 2. Femenino | () |
5. Estado civil
- | | |
|----------------|-----|
| 1. Soltero | () |
| 2. Casado | () |
| 3. Conviviente | () |
| 4. Divorciado | () |
| 5. Viudo | () |
6. Grado de instrucción
- | | |
|--------------------------------|-----|
| 1. Analfabeto | () |
| 2. Primaria incompleta | () |
| 3. Primaria completa | () |
| 4. Secundaria incompleta | () |
| 5. Secundaria completa | () |
| 6. Superior técnica incompleta | () |
| 7. Superior técnica completa | () |
| 8. Universitaria incompleta | () |
| 9. Universitaria completa | () |
7. Lugar de Nacimiento
- | | |
|-----------------------|-------|
| 1. Lima | () |
| 2. Otro departamento: | _____ |
8. Lugar de Procedencia
- | | |
|-----------------------|-------|
| 1. Lima | () |
| 2. Otro departamento: | _____ |

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

9. Signos y síntomas
1. Síntomas B
- | | |
|-----------------------------------|-----|
| 1. T>38°C variable por 1 o 2 sem. | () |
| 2. Sudoración nocturna | () |
| 3. Pérdida de peso >10% <=6 meses | () |

2. Signos y síntomas generales

1. Linfadenopatías ()
2. Sensación de masa ()
3. Dolor abdominal ()
4. Hiporexia ()
5. Lesiones cutáneas ()
6. Visceromegalia ()
7. Disfagia ()
8. Tos ()
9. Derrame pleural ()
10. Disnea ()
11. Diarrea ()
12. Prurito ()
13. Otros: _____

10. Antecedente familiar de Cáncer:

1. Sí () Especificar: _____
2. No ()

11. Tipo celular de Linfoma:

1. Linfoma de células B ()
2. Linfoma de células T ()
3. Linfoma de células NK ()

12. Tipo de Linfoma según velocidad de crecimiento:

1. Linfoma indolente ()
2. Linfoma agresivo ()

13. Diagnóstico histológico de Linfoma no Hodgkin:

Especificar: _____

14. Estadío clínico (Clasificación de Ann Arbor):

- I. Una sola cadena linfática o un órgano extraganglionar (excepto hígado o médula ósea). ()
- II. Dos o más cadenas linfáticas al mismo lado del diafragma o un sitio extranodal más sus ganglios regionales. ()
- III. Ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma. ()
- IV. Compromiso hepático, médula ósea o dos órganos extraganglionares. ()

15. Tratamiento:

1. Radioterapia ()
2. Quimioterapia ()
Esquema: _____
3. Quimioterapia + Inmunoterapia ()
4. Quimioterapia + Radioterapia ()


16. Evolución:

1. Vivo ()
2. Muerto ()

17. Pronóstico: (Índice pronóstico internacional: IPI)

1. Edad ≥ 60 años ()
2. Ann Arbor: III – IV ()
3. LDH elevada ()
4. N° de sitios extraganglionares >1 ()
5. ECOG ≥ 2 ()

ANEXO 3. Documento del Juicio de expertos



Lima, 20 de Enero, 2017
Dr. Julio Grados D.


Es grato dirigirme a Usted para manifestarle mi saludo cordial.

Dada su experiencia profesional y méritos académicos, se ha considerado recurrir a Ud. Para solicitar su colaboración como experto para la validación de contenido de los ítems que conforman el instrumento (anexo), que será aplicado a una muestra seleccionada que tiene como finalidad recoger información directa para la investigación titulada: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016" para poder obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.


Para efectuar la validación del instrumento, Usted deberá leer cuidadosamente cada enunciado y sus correspondientes alternativas de respuesta, en donde se pueden seleccionar una, varias o ninguna alternativa de acuerdo al criterio personal y profesional que corresponda al instrumento.

Se le agradece cualquier sugerencia relativa a la redacción, el contenido, la pertinencia y congruencia u otro aspecto que considere relevante para mejorar el mismo.

Muy atentamente,



Stephanie Eugenio Nuffo



Lima, 20 de Enero, 2017
Dr. Carlos Orrego P.

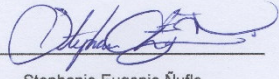
Es grato dirigirme a Usted para manifestarle mi saludo cordial.

Dada su experiencia profesional y méritos académicos, se ha considerado recurrir a Ud. Para solicitar su colaboración como experto para la validación de contenido de los ítems que conforman el instrumento (anexo), que será aplicado a una muestra seleccionada que tiene como finalidad recoger información directa para la investigación titulada: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016" para poder obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.

Para efectuar la validación del instrumento, Usted deberá leer cuidadosamente cada enunciado y sus correspondientes alternativas de respuesta, en donde se pueden seleccionar una, varias o ninguna alternativa de acuerdo al criterio personal y profesional que corresponda al instrumento.

Se le agradece cualquier sugerencia relativa a la redacción, el contenido, la pertinencia y congruencia u otro aspecto que considere relevante para mejorar el mismo.

Muy atentamente,



Stephanie Eugenio Nuffo



Lima, 20 de Febrero, 2017.
Dr. Juan Carlos Jamana V.

Es grato dirigirme a Usted para manifestarle mi saludo cordial.

Dada su experiencia profesional y méritos académicos, se ha considerado recurrir a Ud. Para solicitar su colaboración como experto para la validación de contenido de los ítems que conforman el instrumento (anexo), que será aplicado a una muestra seleccionada que tiene como finalidad recoger información directa para la investigación titulada: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016" para poder obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.

Para efectuar la validación del instrumento, Usted deberá leer cuidadosamente cada enunciado y sus correspondientes alternativas de respuesta, en donde se pueden seleccionar una, varias o ninguna alternativa de acuerdo al criterio personal y profesional que corresponda al instrumento.

Se le agradece cualquier sugerencia relativa a la redacción, el contenido, la pertinencia y congruencia u otro aspecto que considere relevante para mejorar el mismo.

Muy atentamente,

Stephanie Eugenio Ñuflo

Dr. G. G. G.

INSTRUCCIONES

A continuación sírvase identificar el ítem o pregunta y conteste marcando con un aspa en la casilla que usted considere conveniente y además puede hacernos llegar alguna otra apreciación en la columna de observaciones.

N° de ítem	Validez de contenido		Validez de constructo		Validez de criterio		Observaciones
	El ítem corresponde a alguna dimensión de la variable		El ítem contribuye a medir el indicador planificado		El ítem permite clasificar a los sujetos en las categorías establecidas		
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	
1	✓		✓		✓		—
2	✓		✓		✓		—
3	✓		✓		✓		—
4	✓		✓		✓		—
5	✓		✓		✓		—
6	✓		✓		✓		—
7	✓		✓		✓		—
8	✓		✓		✓		—
9	✓		✓		✓		Agregar Fiebre a Síntomas gen. r.
10	✓		✓		✓		—
11	✓		✓		✓		—
12	✓		✓		✓		—
13	✓		✓		✓		—
14	✓		✓		✓		—
15	✓		✓		✓		—
16	✓		✓		✓		—
17	✓		✓		✓		—

INSTRUCCIONES

Dr. Ordoñez

A continuación sírvase identificar el ítem o pregunta y conteste marcando con un aspa en la casilla que usted considere conveniente y además puede hacernos llegar alguna otra apreciación en la columna de observaciones.

N° de ítem	Validez de contenido		Validez de constructo		Validez de criterio		Observaciones
	El ítem corresponde a alguna dimensión de la variable		El ítem contribuye a medir el indicador planificado		El ítem permite clasificar a los sujetos en las categorías establecidas		
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	
1	X		X		X		-
2	X		X		X		-
3	X		X		X		-
4	X		X		X		-
5	X		X		X		-
6	X		X		X		-
7	X		X		X		-
8	X		X		X		-
9	X		X		X		-
10	X		X		X		-
11	X		X		X		-
12	X		X		X		-
13	X		X		X		-
14	X		X		X		-
15	X		X		X		-
16	X		X		X		-
17	X		X		X		-

INSTRUCCIONES

Dr. J. J. J. J.

A continuación sírvase identificar el ítem o pregunta y conteste marcando con un aspa en la casilla que usted considere conveniente y además puede hacernos llegar alguna otra apreciación en la columna de observaciones.

N° de ítem	Validez de contenido		Validez de constructo		Validez de criterio		Observaciones
	El ítem corresponde a alguna dimensión de la variable		El ítem contribuye a medir el indicador planificado		El ítem permite clasificar a los sujetos en las categorías establecidas		
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	
1	X		X		X		-
2	X		X		X		-
3	X		X		X		-
4	X		X		X		-
5	X		X		X		-
6	X		X		X		-
7	X		X		X		-
8	X		X		X		-
9	X		X		X		-
10	X		X		X		-
11	X		X		X		-
12	X		X		X		-
13	X		X		X		-
14	X		X		X		-
15	X		X		X		-
16	X		X		X		-
17	X		X		X		-

CONSTANCIA DE VALIDACIÓN

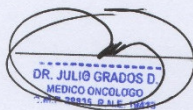
Quien suscribe, Julio Grados D., con documento de identidad N° CNP: 75895 de profesión médico oncólogo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Por medio del presente documento, hago constar que he revisado con fines de Validación del Instrumento, los efectos de su aplicación en la investigación titulada: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016".

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones. DEFICIENTE/ ACEPTABLE / BUENO / EXCELENTE Instrumento de recolección de datos.

Fecha: 20/01/2017.

Firma:


DR. JULIO GRADOS D.
MÉDICO ONCÓLOGO
CNP: 75895

CONSTANCIA DE VALIDACIÓN

Quien suscribe, Carlos Orrego P., con documento de identidad N° CNP: 77510 de profesión oncólogo médico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Por medio del presente documento, hago constar que he revisado con fines de Validación del Instrumento, los efectos de su aplicación en la investigación titulada: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016".

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones. DEFICIENTE/ ACEPTABLE / BUENO / EXCELENTE Instrumento de recolección de datos.

Fecha: 20/01/17

Firma:


DR. CARLOS ORREGO PECHÉ
CNP: 77510
ONCOLOGÍA MÉDICA

CONSTANCIA DE VALIDACIÓN

Quien suscribe, Juan Carlos Samanie Pérez-Vargas, con documento de identidad N° CMP-48964 de profesión oncólogo - médico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

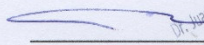
Por medio del presente documento, hago constar que he revisado con fines de Validación del Instrumento, los efectos de su aplicación en la investigación titulada: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016".

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones. DEFICIENTE/ ACEPTABLE / BUENO / EXCELENTE Instrumento de recolección de datos.

Fecha:

20/01/17

Firma:

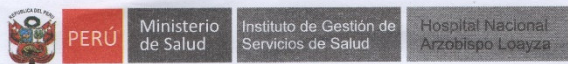

Dr. Juan Carlos Samanie Pérez-Vargas
Oncología Médica
C.M.P. 48964 - R.N.E. 24579

ANEXO 4: DOCUMENTO DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE LA TESIS

**TESIS: CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA,
TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN
PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA,
2012-2016**

- **VALIDEZ TOTAL: Validez del contenido, de constructo y de criterio:**
Medido a través de Juicio de expertos.
Se utilizó el **Índice Kappa** para evaluar la *reproducibilidad* y se obtuvo un coeficiente de 0.74 (Grado de acuerdo sustancial)
- **CONFIABILIDAD:**
Como medida de estabilidad, se utilizó el método de Test – Retest, el cual mediante la correlación r de Pearson, se obtuvo un coeficiente de estabilidad del 0.95.
Como medida de consistencia interna, se utilizó el Coeficiente Alfa de Cronbach, el cual resultó 0.82.

ANEXO 4. APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN POR PARTE DE LA OFICINA DE CAPACITACIÓN, DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA



DIRECCIÓN GENERAL

Lima, 13 de Marzo del 2017

OFICIO N° 622 - HNAL-DG- 2017

Doctora
STEPHANIE CAROLINA EUGENIO ÑUFLO
Investigadora Principal.
Presente.-

Ref.: Aprobación de Trabajo de Investigación
Expediente N° 05560-2017

De mi mayor consideración:

Me dirijo a Usted para saludarla cordialmente y acusar recibo de vuestra solicitud de autorización para ejecución del Trabajo de Investigación, titulado: "CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, 2012-2016".

Al respecto le informamos que teniendo la opinión favorable de la Facultad de Medicina - UNMSM (Resolución de Decanato N°0466-D-FM-2017 de Fecha 01 de marzo del 2017), de la Jefatura del Servicio de Oncología Médica y de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (MEMORANDUM N° 051-17/HNAL-OA Del-2016, Con fecha 13 de marzo del 2017) esta Dirección autoriza la realización del Protocolo de Investigación antes mencionado.

Así mismo, el mencionado Trabajo de Investigación estará bajo la asesoría y supervisión del **Dr. Julio Grados Doroteo** -Médico Asistente del Servicio de Oncología Médica, de nuestra Institución.

Se le informa que la vigencia de esta aprobación es por el período de un año a partir de la fecha, luego de lo cual de ser necesario, tendría que solicitar una renovación de Extensión de Tiempo y que los trámites deben realizarse dos meses antes de su vencimiento.

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para expresarle mi especial consideración.

Muy Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE GESTIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
Dra. VICTORIA ISABEL BAO CASTEJÓN
C.M.P. N° 40053 R.N.E. N° 8219
Directora General



www.hospitalloayza.gob.pe

Av. Alfonso Ugarte N° 848
Lima - Perú
T (511) 433-2411 / 614-4646